

Emilia Hentinen

OVULAATIOINDUKTIOHOIDON RASKAUSTULOOKSIIN VAIKUTTAVAT TEKIJÄT

Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Tammikuu 2020

TIIVISTELMÄ

Emilia Hentinen: Ovulaatioinduktiohoidon raskaustuloksiin vaikuttavat tekijät
Ohjaajat LT Katja Ahinko ja LT Noora Kaartinen
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen lisensiaatin koulutusohjelma
Tammikuu 2020

Tahatonta lapsettomuutta kokee jossain vaiheessa elämäänsä n. 15 % pariskunnista. Ovulaatioinduktiolla voidaan hoitaa niitä lapsettomuudesta kärsiviä potilaita, joilla on ovulaatiohäiriö. Ovulaatiohäiriö aiheutuu hypotalamus-hypofyysi-munasarja-akselin toimintahäiriöstä. Yleisimmin taustalla on munasarjojen monirakkulaoireyhtymä (PCOS), yli- tai alipaino, kroonisen sairauden huono hoitotasapaino tai geneettinen häiriö. Ovulaatiohäiriön oireita ovat epäsäännöllinen kuukautiskierto, kuukautiskierron piteneminen tai kuukautisten poisjäänti. Ovulaatioinduktiohoidoissa voidaan käyttää joko aromataasin estäjiä, klomifeenia, gonadotropiineja tai näiden yhdistelmiä. Lisäksi ylipainoisilla potilailla hoitoon saatetaan lisätä metformiini.

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää millä ovulaatioinduktiomenetelmällä saadaan parhaat raskaustulokset ja mitkä potilaskohtaiset taustatekijät vaikuttavat ovulaatioinduktion onnistumiseen. Tutkimusaineisto käsitti 122 vuonna 2015 Taysin Hormoni- ja lapsettomuuspoliklinikalla ovulaatioinduktiohoidettua potilasta, joille tehtiin tarkastelujakson aikana yhteensä 222 hoitosykliä. Tilastollisesti merkitsevä yhteys löydettiin kuukautiskierron pituuden ja raskaustulosten välillä; ovulaatioinduktiosta hyötyivät erityisesti ne, joiden kuukautiskierto oli pidentynyt. Myös potilaan matalampi FSH-pitoisuus näytti korreloivan hoidon onnistumisen todennäköisyyteen. Ovulaatioinduktion onnistumisen todennäköisyys oli parempi normaalipainoisilla ja lievästi ylipainoisilla potilailla, mutta merkittävä ylipaino heikensi raskautumisen todennäköisyyttä. Lääkehoidoista parhaat raskaustulokset saatiin klomifeenin ja gonadotropiinien yhdistelmällä, jolla oli myös korkein riski monisikiöraskauteen.

Avainsanat: lapsettomuus, hedelmöityshoito, ovulaatioinduktio, ovulaatiohäiriö, anovulaatio, kuukautiskierron häiriö, PCOS

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck –ohjelmalla.

Sisällysluettelo

1 JOHDANTO.....	5
1.1 Normaali kuukautiskierto ja sen säätely	5
1.1.1 Kuukautiskierron säätelyyn osallistuvat hormonit	5
1.1.2 Follikkelivaihe	6
1.1.3 Ovulaatiovaihe	6
1.1.4 Luteaalivaihe	8
1.1.5 Kohdun limakalvo kuukautiskierron eri vaiheissa.....	9
1.2 Lapsettomuus	10
1.3 Ovulaatiohäiriöt.....	11
1.3.1 Ovulaatiohäiriöitä aiheuttavat tekijät.....	11
1.3.2 Ovulaatiohäiriöiden luokittelu	11
1.3.3 Monirakkulainen munasarjaoireyhtymä, PCOS	12
1.3.4 Kuukautiskierron häiriöt.....	13
1.3.5 Ovulaatiohäiriöiden hoito	15
1.4 Ovulaatioinduktio ja siinä käytettävät lääkkeet.....	15
1.4.1 Klomifeeni	16
1.4.2 Letrotsoli.....	16
1.4.3 Gonadotropiinit	17
1.4.4 Metformiini	17
1.4.5 Myo-inositoli	18
1.5 Mitä hoitotuloksista tiedetään aiempien tutkimusten valossa?	18
1.5.1 Klomifeeni vs. Letrotsoli	18
1.5.2 Letrotsoli vs. Klomifeeni vs. Gonadotropiini	18
1.5.3 Gonadotropiinit	19
1.5.4 Metformiini, ASRM-suositus	19
1.5.5 Meta-analyysi kaikista ovulaatioinduktiomenetelmistä	19

2 KÄSITTELY	20
2.1 Aineisto ja menetelmät	20
2.2 Tulokset	21
3 POHDINTA	29
4 LÄHTEET	31

1 JOHDANTO

1.1 Normaali kuukautiskierto ja sen säätely

Munarakkulan kypsymistä valmiiksi ovuloituvaksi munasoluksi säätelee monitekijäinen hormonaalinen toiminta, jossa keskeinen rooli on hypothalamus-aivolisäke-munasarja-akselilla. Kaikkiaan munasolun kypsyminen alkumunarakkulasta eli primordiaalifollikkelista munasoluksi kestää noin kuusi kuukautta. Kehityksen alkuvaiheita ei tunneta vielä kovin tarkasti. Sen sijaan loppuvaiheen kypsymiseen vaikuttavat tekijät tunnetaan paremmin, joskaan kaikkia ovulaatioon ja kuukautiskierron häiriöihin vaikuttavia tekijöitä ei vielä tiedetä.

Kuukautiset alkavat naisella noin 12,5 vuoden iässä. Kuukautiskierron pituus on keskimäärin 28 vuorokautta. Tavallisena vaihteluvälinä pidetään 23-35 vuorokautta. Fertiili-ikä ääripäissä, menarken jälkeen ja menopausissa lähestyttäessä on tavallista, että kierrot ovat epäsäännöllisiä anovulaatiosta johtuen. Kuukautiskierto lasketaan alkavaksi ensimmäisestä vuotopäivästä. Munasarjojen toiminnassa on erotettavissa kuukautiskierron aikana kolme vaihetta: 1) munarakkula- eli follikkelivaihe, 2) ovulaatiovaihe ja 3) keltarauhas- eli luteaalivaihe. Kohdun limakalvolla vaihetta 1 vastaa kasvu- eli proliferaatiovaihe ja vaihetta 3 erityis- eli sekreetiovaihe (kuva 1).

1.1.1 Kuukautiskierron säätelyyn osallistuvat hormonit

Hypotalamus toimii neuroendokriinisen säätelyjärjestelmän ”orkesterinjohtajana”. Hypotalamuksesta erittyvä gonadotropiinin vapauttajahormoni (GnRH) stimuloi aivolisäkettä erittämään follikkelia stimuloivaa hormonia (FSH) ja luteinisoivaa hormonia (LH). GnRH:n erittyminen hypotalamuksesta ei ole tasaista vaan tapahtuu sykäyksittäin 60-90 minuutin välein. Tämä pulssittainen erityy on välttämätöntä aivolisäkkeen hormonitoiminnalle, sillä mikäli GnRH:n erityy on jatkuvaa, aivolisäke ikään kuin väsyä erittämään FSH:ta ja LH:ta. GnRH:n erittymistä hypotalamuksesta säätelee munasarjoista erittyvät estrogeeni ja progesteroni pääasiassa negatiivisen palautevaikutuksen kautta (kuva 2).

Aivolisäkkeen etulohkosta erittyvät gonadotropiinit FSH ja LH säätelevät munasarjojen hormonieritystä. Molempien erityy on sykäyksittäistä. Follikkelivaiheessa erityssykyä tapahtuu noin tunnin välein ja luteaalivaiheessa 2-4 tunnin välein. Keskikierrossa erityisesti LH:n erityy kasvaa, jolloin pitoisuusaaviossa on nähtävissä LH-piikki. Sykäyksittaisen vaihtelun vuoksi yksittäisen satunnaisen FSH- tai LH-arvon tulkitseminen on kuukautiskierron vaiheesta riippuen haastavaa. Siksi ne mitataan alkukierrosta kierron pääpäivinä 2.-5. Hedelmällisessä iässä FSH-LH-suhde on tyypillisesti pieni. Menopausissa munasarjojen estrogeeni- ja progesteronituotanto hiipuu, joka heikentää negatiivista palautevaikutusta hypotalamuksen GnRH-erityykseen. Tämän seurauksena sekä FSH:n, että LH:n erityy lisääntyy pysyvästi. FSH-pitoisuus jää

suuremmaksi kuin LH-pitoisuus, jonka vuoksi FSH-LH-suhde kasvaa. Nimensä mukaisesti FSH stimuloi follikkelien kasvua vaikuttamalla munasarjan granuloosasoluihin. LH:n vaikutukset kohdistuvat interstitiaali-, teeka-, granuloosa- ja luteaalisoluihin.

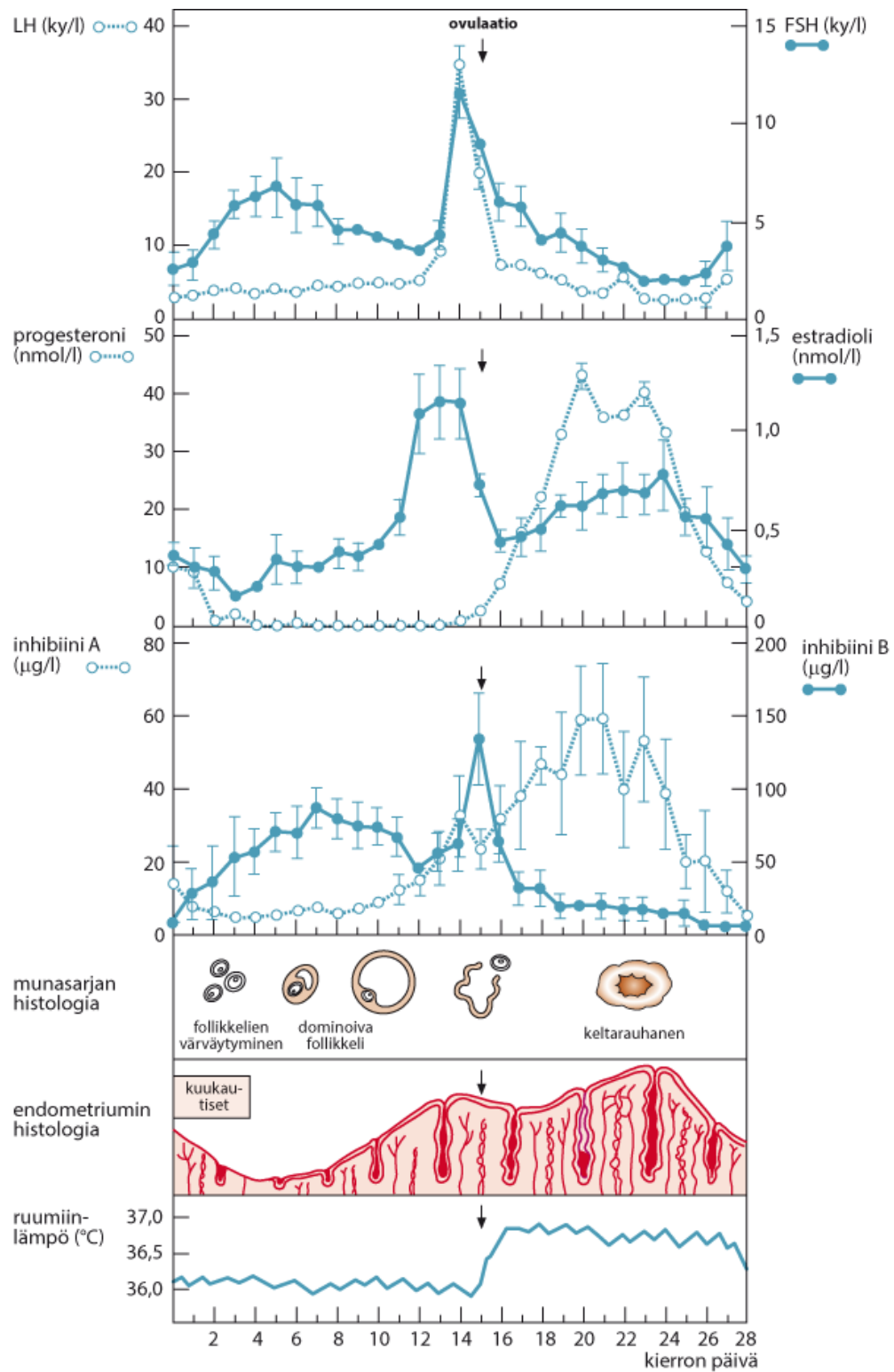
Anti-Mullerian hormoni (AMH) säätelee sikiöaikana miehen sukuelinten kehitystä surkastuttamalla Mullerin tiehyitä. Naissukupuolisilla AMH-pitoisuudet ovat syntymän jälkeen ja ennen puberteettia matalat, mutta nousevat kuukautisten alkamisen jälkeen. Hedelmällisessä iässä olevilla naisilla AMH:ta erittyy pienten follikkelien granuloosasoluista. Näin ollen seerumin AMH-pitoisuuden mittausta voidaan käyttää arvioimaan varhaisessa kehitysvaiheessa olevien munarakkuloiden määrää munasarjassa. AMH:n avulla voidaan myös arvioida munasarjojen vastetta hedelmöityshoitoihin. Menopausin jälkeen, kun munarakkulareservi on käytetty, AMH-pitoisuus laskee mittaamattoman matalaksi. (Koskela ym. 2016)

1.1.2 Follikkelivaihe

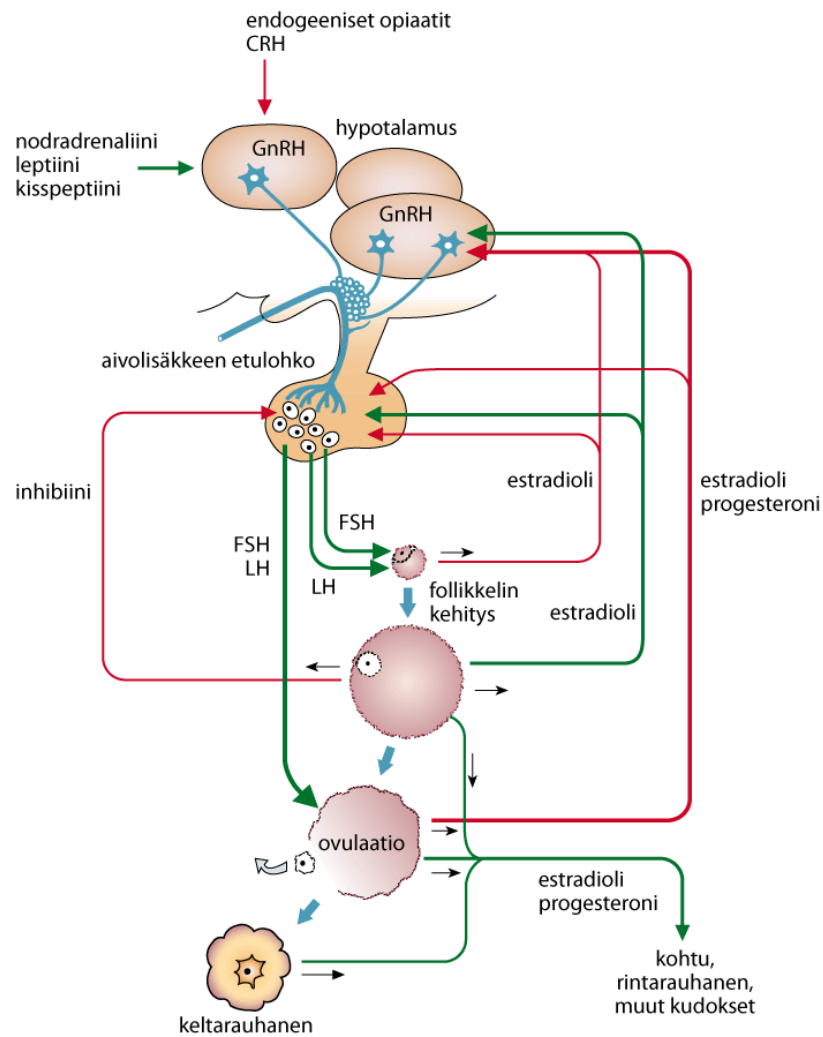
Uusi kuukautiskierto alkaa, kun edellisen kierron keltarauhanen surkastuu, jolloin sen erittämien progesteronin ja inhibiinin erityis vähenee. Tämän seurauksena FSH:n erityis alkaa lisääntyä noin 2 vuorokautta ennen kuukautiskierron alkua. Sekä FSH:n määrän lisääntyminen, että LH:n erityssykyästen nopeutuminen käynnistää munarakkuloiden värähtymisen kierron 3.-4. päivänä. Useita munarakkuloita alkaa kehittyä. Yksi (tai joskus useampi) follikkeli valikoituu johtofollikkeliksi, jolloin sen kasvu etenee kypsäksi preovulatoriseksi munarakkulaksi (kuva 3). Muut värähtyneet follikkelit tuhoutuvat artresian ja apoptoosin eli ohjelmoidun hormoniriippuvaisen solukuoleman kautta. Johtofollikkelin valikoituminen perustuu follikkelin herkistymiseen gonadotropiineille ja sen kykyyn tuottaa suuria määriä estrogeenia ja inhibiiniä. Johtofollikkeli kasvaa muita suuremmaksi. Estrogeenierityksen lisääntyminen estää FSH:n eritystä (negatiivinen palautevaikutus), jolloin muiden munarakkuloiden kasvu pysähtyy ja ne surkastuvat. Sen sijaan LH:n erityis lisääntyy (positiivinen palautevaikutus).

1.1.3 Ovulaatiovaihe

Kierron keskivaihetta lähestyessä kypsyvän munarakkulan seinämän granuloosasolut alkavat luteinisoitua ja erittää progesteronia. Munarakkulan erittämän estrogeenin pitoisuus saavuttaa huippunsa. Positiivisen palautevaikutuksen kautta estrogeenipitoisuuden nousu lisää nopeasti FSH:n ja LH:n eritystä. LH-pitoisuudessa on nähtävissä "LH-piikki", jonka kesto on n. 48 tuntia. Ovulaatio tapahtuu tämän LH-piikin aikana, noin 36 tunnin kuluttua LH-erityksen lisääntymisen alusta. Tällöin preovulatorisen munarakkulan seinämän heikentyminen johtaa munarakkulan puhkeamiseen ja kypsä munasolu vapautuu.



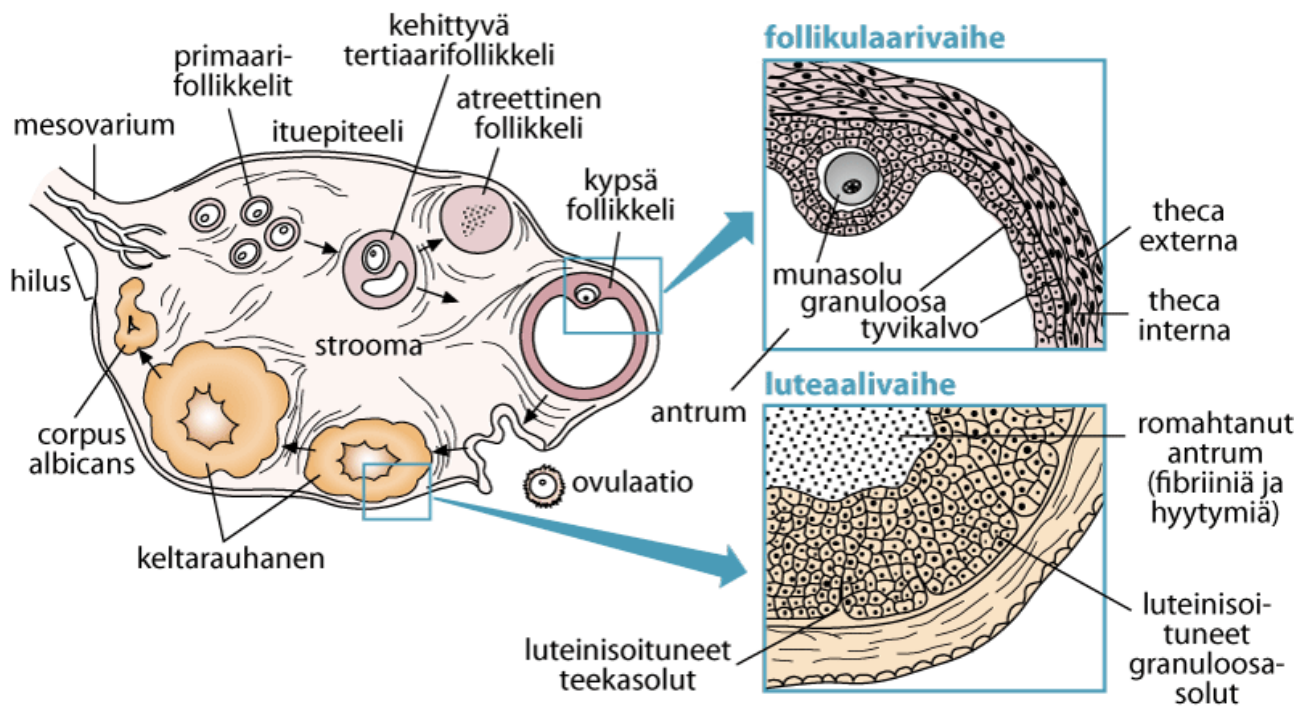
Kuva 1: Normaali kuukautiskierto. Naistentaudit ja synnytykset 2019.



Kuva 2 Hypotalamus-aivolisäke-munasarja-akselin säätely. Naistentaudit ja synnytys 2019.

1.1.4 Luteaalivaihe

Puhjenneesta munarakkulasta muodostuu ovulaation jälkeen keltarauhanen eli corpus luteum. Nimitys tulee siitä, että munarakkulan seinämän granuloosisolut keräävät verenkierrosta LDL-kolesterolia, jolloin niiden väri muuttuu kellertäväksi. Keltarauhaneseen työntyy tyvikalvon läpi myös verisuonia ja fibroblasteja. Keltarauhanen säilyy toimintakykyisenä noin 14 vuorokautta. Mikäli raskaus ei käynnisty, keltarauhanen surkastuu ja se muuttuu hiljalleen seuraavien kiertojen aikana corpus albicaniksi eli valkoiseksi arveksi. Keltarauhanen erittää progesteronia ja progesteronipitoisuuden huippu saavutetaan luteaalivaiheen keskivaiheilla. Tuolloin korkea progesteronipitoisuus vaikuttaa kohdun limakalvoon siten, että alkion implantoituminen kohdun limakalvoon on mahdollista kolmen vuorokauden ajan. Jos implantaatiota ei tapahdu, progesteronipitoisuus laskee nopeasti kierron loppupuolella.



Kuva 3 Munasarjan rakenteelliset osat kuukautiskierron aikana. Naistentaudit ja synnytykset 2019.

1.1.5 Kohdun limakalvo kuukautiskierron eri vaiheissa

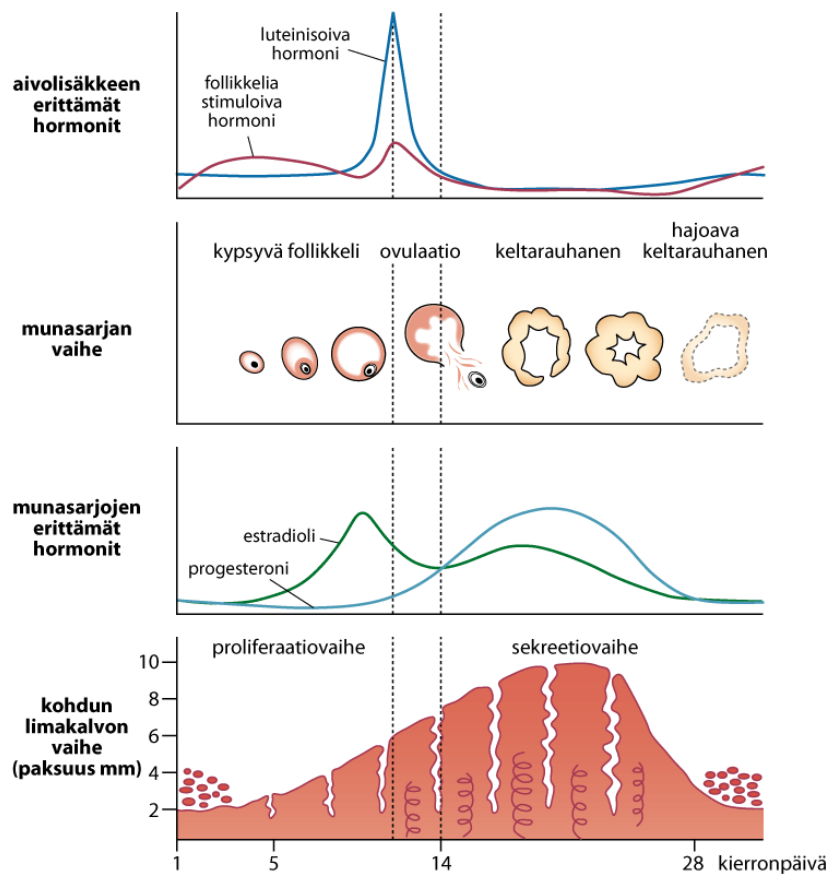
Kohtulihaksen eli myometriumin päällä on limakalvo eli endometrium, joka voidaan toiminnallisesti jakaa kahteen osuuteen. Myometriumin pinnassa on basaalin kerros (stratum basalis), joka vastaa endometriumin uusiutumista kuukausittain. Sen päällä on limakalvon funktionaalinen kerros (stratum functionale), jonka paksuus vaihtelee kuukautiskierron vaiheen mukaan (kuva 4). Endometriumin kerrosten yhteenlaskettu paksuus on kierron vaiheesta riippuen 2-12 mm.

Kierron päivinä 1-4 on menstuaatiovaihe, jolloin edellisessä kierrossa paksuuntunut endometrium surkastuu ja valuu kuukautisvuotona pois. Progesteronipitoisuuden nopea lasku aiheuttaa funktionaalista kerrosta suonittavien spiraalivaltimoiden vasospasmiin, jolloin funktionaalinen kerros ajautuu iskemian kautta nekroosiin. Kuukautisvuodon kesto on keskimäärin 5 vuorokautta (normaali vaihteluväli 2-8) ja veren menetys 35 ml (normaali vaihteluväli 20-80 ml).

Vielä kuukautisvuodon jatkuessa kohdun limakalvo alkaa valmistautua seuraavaan kiertoon. Endometriumin kasvu- eli proliferaatiovaihe ajoittuu kierron päiviin 5-14. Kasvuvaiheessa limakalvon solujakautuminen on vilkasta, joka johtaa limakalvon nopeaan paksuuntumiseen. Kehittyvien munarakkuloitten granuloosisolujen erittämä estradioli on tärkein limakalvon solunjakautumista

kiihdyttävä välittäjäaine. Kasvuvaihe päättyy kierron puolivälissä ovulaatioon ja keltarauhasen muodostumiseen.

Kierron päivinä 15-28 endometriumilla on erityis- eli sekreetiovaihe. Tällöin endometrium ei enää paksuunnu vaan jää proliferaatiovaiheen lopun paksuiseksi, keskimäärin 8-14 mm. Keltarauhasen erittämä progesteroni aiheuttaa limakalvon mittoittisen aktiivisuuden vähenemisen. Endometrium aikaisemmin putkimaiset rauhasrakenteet muuttuvat mutkikkaiksi. Mikäli munasolu hedelmöityy, alkion implantoituminen tapahtuu sekreetiovaiheen aikana. Endometrium tuottaa useita implantaatiota edistäviä proteiineja, mm. leukemiaa estävät tekijät (LIF), glykodeliini ja insuliininkaltaista kasvutekijää sitovat proteiinit (IGFBP). Limakalvon basaalikerrokseen kehittyvät pintakerrosta suonittavat spiraalivaltimot, jotka ovat herkkiä sukupuolisteroidien, erityisesti progesteronin, vaikutuksille. Jos raskaus alkaa, implantoituneen



Kuva 4 Endometrium vaiheet kuukautiskierron aikana. Naistentaudit ja synnytys 2019.

alkion trofoblastikudoksesta erittyvä istukagonadotropiini (hCG), joka ylläpitää keltarauhasen toimintaa ja progesteronieritystä kunnes varsinainen istukka ehtii kehittyä.

1.2 Lapsettomuus

Ehkäisyn poisjättämisen jälkeen raskaus alkaa 80–85 %:lla vuoden kuluessa, jos nainen on alle 38-vuotias. Niistä 15–20 %:sta naisista, joilla raskaus ei ole vuoden kuluessa alkanut, puolet tulee raskaaksi ilman hoitoja seuraavan vuoden kuluessa. (Gnoth ym. 2005). Spontaani raskauden mahdollisuus per

kuukautiskierto on 23-vuotiaalla naisella 34 %, 35-vuotiaalla 12 % ja 40-vuotiaalla enää 6 %.

Lapsettomuudella tarkoitetaan tilannetta, jossa raskaus ei ole alkanut vähintään vuoden kestäneen säännöllisen sukupuolielämän jälkeen. Väestötutkimusten mukaan n. 15 % suomalaisnaisista on kokenut tahatonta lapsettomuutta jossain vaiheessa elämäänsä. Lapsettomuus voi olla joko primaarista, jolloin nainen ei ole koskaan tullut raskaaksi, tai sekundaarista, jolloin aikaisemman raskauden jälkeen uusi raskaus ei ala yrityksestä huolimatta. Lapsettomuus lisääntyy naisen iän myötä munasarjojen hormonitoiminnan pikkuhiljaa hiipuesssa kohti vaihdevuosisia mentäessä. Alle 25-vuotiaista naisista vain 6 % on kokenut tahatonta lapsettomuutta, kun 40-45 vuotiaista naisista jo 40 %. Yleisimmät syyt lapsettomuuden taustalla ovat ovulaatiohäiriöt, munajohdinvauriot, endometrioosi, siemennesteen heikkous ja naisen ikä. Tupakointi vaikuttaa negatiivisesti sekä naisen hedelmällisyyteen, että miehen siemennesteen laatuun. (Naistentaudit ja synnytykset 2019) Ovulaatiohäiriö on yksi yleisimmistä syistä viivästyneeseen raskauden alkun ja sen on arveltu olevan taustalla n. 20-30 % lapsettomuusongelmista (Morin-Papunen ym. 2012).

1.3 Ovulaatiohäiriöt

1.3.1 Ovulaatiohäiriöitä aiheuttavat tekijät

Ovulaatiohäiriö voi johtua joko hypotalamuksen, aivolisäkkeen tai munasarjan toimintahäiriöstä (Gordon C ym. 2017). Myös monet muut endokriiniset sairaudet, kuten hypotyreoosi, lisämunuaissairaudet, syömishäiriöt tai hyperprolaktinemia, voivat johtaa ovulaation häiriintymiseen. Sekä yli- että alipaino haittaavat normaalia munarakkulan kehitystä. Munasarjan toimintahäiriö voi aiheutua myös esim. keliakian, diabeteksen tai tulehduksellisen suolistosairauden huonosta hoitotasapainosta. Lääkehoidoista ainakin tulehduskipulääkkeet saattavat heikentää ovulaatiota ja alkion kiinnittymistä. Syöpähoidoista sekä solunsalpaajahoitoihin, että sädehoitoon liittyy munasarjojen vaurioitumisen riski. Joskus ovulaatiohäiriön taustalta löytyy geneettinen häiriö, joista tavallisin on Turnerin oireyhtymä. Siinä naisen sukupuolikromosomit ovat muotoa X0, josta seuraa munasarjakapasiteetin heikentyminen ja primaari- tai sekundaariamenorrea.

Ovulaatiohäiriöstä kertovia viitteitä ovat mm. epäsäännölliset kuukautiset tai kuukautisten poisjääminen eli amenorrea, lyhenevä kuukautiskierto ja tiputteluvuodot. Munarakkulan huonosta kypsyemisestä seuraa keltarauhasen vajaatoiminta.

1.3.2 Ovulaatiohäiriöiden luokittelu

Ovulaatiohäiriöt voidaan luokitella WHO:n kriteerien mukaisesti kolmeen luokkaan (Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems 2013):

- WHO I (10 %): hypogonadotrooppinen hypogonadismi. Hypotalamuksen toimintahäiriö, joka aiheuttaa riittämättömän munasarjastimulaation. Näillä naisilla on usein hypotalaaminen amenorrea (joko primaarinen tai sekundaarinen). Taustasyynä usein esim. liiallinen laihdutus, syömishäiriöt, runsas liikunta, stressi tai vaikea yleissairaus, Kallmannin oireyhtymä, aivolisäkkeen kasvaimet tai aivojen sädehoito.
- WHO II (85 %): normogonadotrooppinen ovulaatiohäiriö. Hypotalamus-aivolisäke-munasarja-akselin toimintahäiriö, jonka taustalla yleisimmin monirakkulaiset munasarjat (PCOS), lihavuus, hypotyreoosi tai hyperprolaktinemia. Yleisin syy hakeutua lapsettomuushoitoihin.
- WHO III (5 %): Hypergonadotrooppinen hypogonadismi. Kyseessä on munasarjan toimintahäiriö, joka ei ole hoidettavissa ovulaatioinduktiolla. Hedelmöityshoidot ovat mahdollisia ainoastaan luovutettujen munasolujen avulla. Munasarjojen toiminta hiipuu kaikilla naisilla ikääntymisen myötä, mutta ennenaikaista munasarjojen toiminnan hiipumista kutsutaan POI:ksi (primary ovarian insufficiency).

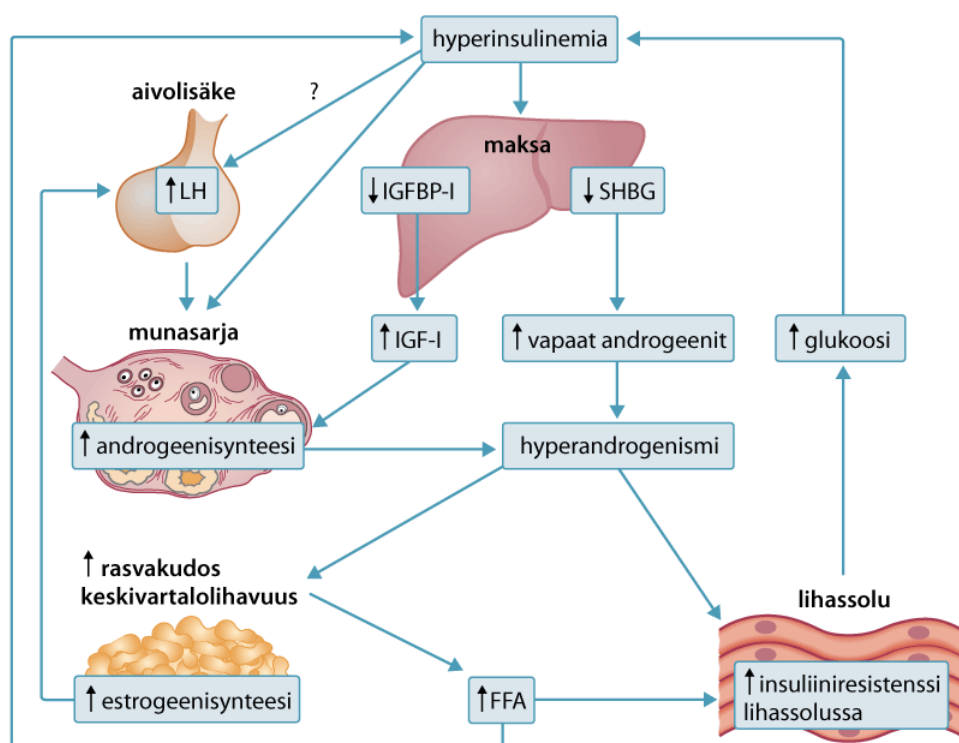
1.3.3 Monirakkulainen munasarjaoireyhtymä, PCOS

Monirakkulainen munasarjaoireyhtymä (polycystic ovary syndrome, PCOS) on tavallisin syy ovulaatiohäiriöstä johtuvaan hedelmättömyyteen (Morin-Papunen 2006). PCOS:n esiintyvyys suomalaisilla aikuisilla naisilla on 8-18 %. Diagnoosiin riittää kaksi seuraavista: oligo- tai amenorrea, hyperandrogenismi ja kaikututkimuksessa todetut monirakkulaiset munasarjat (yli 20 antraalifollikkeliä/munasarja tai munasarjan tilavuus yli 10 ml) (Teede ym. 2018). Hyperandrogenismi voidaan todeta joko kliinisesti lisääntyneestä miestyypisestä karvoituksesta (hirsutismi) tai biokemiallisesti mittaamalla seerumista kohonneita testosteroniarvoja. Myös akne, hiustenlähtö ja ylipaino liitetään PCOS:n oireisiin. Alle 20-vuotiailla naisilla munasarjat ovat luonnostaan monirakkulaiset, eikä sitä voida pitää diagnostisena ilman muita oireita.

PCOS:n patogeneesi on vielä osittain tuntematon (Rosenfield ym. 2016). Kuitenkin tiedetään, että PCOS-potilailla on hyperandrogenismin lisäksi usein myös insuliiniresistenssiä ja siihen liittyvää hyperinsulinemiaa sekä ylipainoa, jotka ylläpitävät noidankehämäistä kierrettä aiheuttaen ovulaatiohäiriöitä (kuva 5). Ylipainoa (BMI > 25) on noin puolella PCOS-potilaista. Erityisesti ylipainon kertyminen keskivartaloon aiheuttaa insuliiniresistenssiä johtaen glukoosiaineenvaihdunnan häiriöihin ja metaboliseen oireyhtymään. Insuliiniresistenssin kehittyminen johtaa insuliinierityksen lisääntymiseen kompensatorisesti. Seerumin korkea insuliinipitoisuus lisää androgeenien eritystä munasarjoista ja voimistaa GnRH:n vaikutusta LH:n eritykseen. PCOS-potilailla LH/FSH-suhde on usein suurentunut.

Koska PCOS:ssä munarakkuloiden määrä munasarjassa on lisääntynyt, munarakkuloiden seinämässä on myös keskimääräistä enemmän granuloosasoluja, joista erittyy AMH:ta. AMH-pitoisuudet ovatkin PCOS-

potilailla 2-3 kertaa suuremmat kuin terveillä verrokeilla. AMH-pitoisuuden avulla voidaan myös arvioida PCOS:n vaikeusastetta, sillä mitä suurempi pitoisuus, sitä todennäköisemmin ovulaatio on häiriintynyt (Dewailly ym. 2014). Viimeaikaisten tutkimusten valossa on havaittu, että AMH saattaa liittyä myös PCOS:n patogeneesiin stimuloimalla GnRH:n kautta LH:n ja edelleen androgeenien liikaeritystä munasarjoissa (Piltonen 2016).



Kuva 5 PCOS:n patogeneesiin liittyvät mekanismit. FFA = vapaat rasvahapot. IGF-I = insuliinin kaltainen kasvutekijä I, IGFBP-I = insuliinikaltaista kasvutekijää sitova proteiini I. Naistentaudit ja synnytykset 2019.

Häiriöt munarakkuloiden kypsyemisessä vaikuttavat follikkelivaiheen keston ja sitä kautta kuukautiskierron pituuteen. Luteaalivaihe pysyy keltarauhasen eliniän vuoksi suhteellisen muuttumattomana noin 14 vuorokaudessa. Jos kuukautiskierron pituus on lyhyempi kuin 23 vuorokautta, kyseessä on polymenorea. Vastaavasti jos kuukautiset tulevat harvemmin kuin 35 vuorokauden välein, puhutaan oligomenorreasta.

Sekä poly-, että oligomenorreassa munarakkulan kypsyminen on häiriintynyt, siten että kuukautiskierto on yleensä anovulatorinen.

Amenorrea eli kuukautisten puuttuminen jaetaan primaariseen ja sekundaariseen amenorreaan.

Primaarisessa amenorreassa kuukautiset eivät ole alkaneet 16. Ikävuoteen mennessä, vaikka muuten puberteetti on edennyt normaalisti (Clinical gynecologic endocrinology and infertility 2010).

Sekundaarisessa amenorreassa kuukautiset jäävät pois vähintään 6 kuukauden ajaksi.

Primaarinen amenorrea on varsin harvinainen, sen esiintyvyydeksi on arvioitu 0,1-2,5 %. Sen yleisin aiheuttaja on munasarjojen toiminnan ennenaikainen hiipuminen (primary ovarian insufficiency, POI), jonka aiheuttajana voi olla esimerkiksi kromosomipoikkeavuus, Turnerin oireyhtymä, yhden geenin mutaatio tai autoimmuunitaudin aiheuttama munasarjatulehdus. Myös anatominen syy voi selittää primaarisen amenorreaan. Näitä ovat esimerkiksi kohdun tai emättimen tai niiden osien puuttuminen, emättimen poikittainen väliseinä tai umpinainen immenkalvo. Joskus primaarisen amenorreaan voi aiheuttaa hypotalamuksen tai aivolisäkkeen poikkeava toiminta, yleisemmin nämä kuitenkin johtavat sekundaariseen amenorreaan. Myös syömishäiriöt alkaessaan ennen menarkea aiheuttavat primaarista amenorreaa.

Sekundaarinen amenorrea voi olla normaali fysiologinen ilmiö johtuen esimerkiksi raskaudesta, imetyksestä tai menopausista. Mikäli nämä syyt on poissuljettu, amenorreaan aiheuttaa yleisimmin pikkuhiljaa kehittyvä ovulaatiohäiriö, joka voi olla joko hypotalamus-aivolisäkeperäinen tai munasarjaperäinen. Sekundaarista ei-fysiologista amenorreaa esiintyy noin 1-5 %:lla naisista. Aivolisäke-hypotalamus-akselin ongelmat ovat yleisempiä etenkin nuorilla naisilla ja selittävätkin valtaosan sekundaarisista amenorreoista. Vain noin 10 %:lta amenorreapotilaista löytyy munasarjaperäinen syy. Mitä lähemmäs menopausia mennään, sitä todennäköisemmin munasarjatoiminta häiriintyy. Kohtuperäinen amenorrea voi aiheutua joko iatrogeenisistä syistä (kierukka, endometriumien ablaatiohoidot) tai kohdunsisäisistä kiinnikkeistä, joita muodostuu mm. Ashermanin oireyhtymässä. Genitaalituberkuloosi on Suomessa harvinainen amenorreaan aiheuttaja, mutta maahanmuuttajaväestön yhteydessä sekin on muistettava.

Monet elintapoihin ja ympäristöön liittyvät muutokset voivat aiheuttaa hypotalaamista sekundaarista amenorreaa. Harvoin taustalla on varsinaista hypotalamuksen elimellistä vikaa. Yli- ja alipaino, nopeat painonmuutokset ja erityisesti syömishäiriöt (anoreksia ja bulimia) johtavat kuukautiskierron häiriöihin. Myös pitkäkestoinen fyysinen tai psyykinen stressi tai kilpaurheilutasoinen runsas liikunta vaikuttavat GnRH:n eritykseen ja sitä kautta gonadotropiinipitoisuuksiin.

Aivolisäkeperäisistä sekundaarisen amenorreaan syistä yleisin on prolaktiinin liikaeritys. Monet lääkeaineet, mm. psyykenlääkkeet, opiaatit ja dopamiini2-reseptorin antagonistit lisäävät prolaktiinin eritystä.

Aivolisäkkeen prolaktiinia tuottavat kasvaimet, yleisimmin mikroadenoomat, nostavat seerumin prolaktiinipitoisuutta. Myös kilpirauhasen vajaatoiminta voi harvoin aiheuttaa sivuoireena hyperprolaktinemiaa koska tyreotropiinin vapauttajahormoni (TRH) kiihdyttää sekä kilpirauhasta stimuloivan hormonin (TSH), että prolaktiinin eritystä aivolisäkkeestä. Prolaktiini-pitoisuuden nousu vaikuttaa negatiivisesti munasarjojen hormonieritykseen ja siten munarakkuloiden kehittymiseen.

Munasarjaperäinen sekundaarinen amenorrea voi aiheutua samoista syistä kuin primaarinen amenorreakin. Turnerin oireyhtymän mosaikkimuodoissa kuukautiset voivat murrosiässä alkaa normaalisti, mutta jäävät myöhemmin pois. Autoimmuunitaudit ja tulehdukset, etenkin salpingo-ooforiitit, voivat vahingoittaa munasarjojen toimintaa pysyvästi. Myös vaikea endometrioosi ja etenkin munasarjoihin kohdistuvat leikkaushoidot voivat tuhota munasarjakudosta. Syöpähoidot, erityisesti lantion alueen sädehoito ja sytostaatit vaikuttavat munasarjojen toimintaa heikentävästi.

1.3.5 Ovulaatiohäiriöiden hoito

Ovulaatiohäiriössä pyritään korjaamaan häiriön taustalta löytyvä syy. Hyperprolaktinemian aiheuttaa yleisimmin aivolisäkkeen hyvänlaatuinen kasvain eli adenooma, joka voi olla joko mikroadenooma (alle 10 mm) tai makroadenooma (yli 10 mm). Mikroadenoomaa voidaan hoitaa dopamiiniagonisteilla, kuten kabergoliinilla (Suomessa kauppanimet Dostinex® ja Cabaser®) tai bromokriptiinilla (Suomessa kauppanimi Parlodel®). Kabergoliini-lääkitys on turvallista myös raskauden ja imetyksen aikana, mutta käytännössä se tauotetaan raskauden alettua. Mikäli hyperprolaktinemian aiheuttaa aivolisäkkeen makroadenooma, eikä lääkehoidolla saavuteta riittävää vastetta, myös leikkaushoito voi tulla kyseeseen.

Jos ovulaatiohäiriön ajatellaan johtuvan ali- tai ylipainosta, painon normalisointi on häiriön tehokkainta hoitoa. Ylipainoisella potilaalla jo 5-10 % painonlasku saattaa riittää käynnistämään ovulatoriset kierrot. Anoreksiaan sairastumisen jälkeen ovulatoristen kiertojen spontaaniin käynnistymiseen voi mennä yli vuosikin, tavallisimmin 6-12 kuukautta painon normaalistumisen jälkeenkin. Kroonistuessaan anoreksia voi aiheuttaa pysyvää lapsettomuutta.

PCO-oireyhtymästä kärsivillä ylipainoisilla naisilla laihdutus on ensisijainen hoitomuoto. Mikäli sillä ei saavuteta vastetta ja potilaalla todetaan heikentynyt glukoosinsieto, metformiinin aloitus jo ennen varsinaisia ovulaatioinduktioita voi olla tehokas hoitokeino. Metformiini parantaa insuliiniherkkyyttä ja alentaa veren paastoglukoosipitoisuutta. Se vaikuttaa edullisesti myös lipidiaineenvaihduntaan ja saattaa edesauttaa laihduttamista. Anovulaatiossa käytettävät hoitoannokset ovat 1500-2000 mg/vrk.

1.4 Ovulaatioinduktio ja siinä käytettävät lääkkeet

Ovulaatioinduktiohoitoon päädytään, mikäli munasolun irtoamista ei tapahdu tai ovulaatio on epäsäännöllinen, eikä tilanne korjaudu painonlaskulla tai –nostolla ja elämäntapamuutoksilla (Hippeläinen

2009). Ovulaatioinduktiohoitoina on käytetty jo 1960-luvulta lähtien klomifeenisitraattia ja gonadotropiineja erilaisin hoitokaavioin (Farguhar ym. 2007). Viime vuosina klomifeenin käytöstä on pääosin luovuttu ja sen sijaan on ryhdytty käyttämään aromataasiestäjiä, kuten Letrotsolia (Kafy ym. 2007 ja Tiitinen ym. 2000). Kun johtofollikkeli on saatu kypsyymään ovulaatioinduktiolla, varsinainen ovulaatio ajoitetaan antamalla potilaalle istukan gonadotropiinia (hCG), jolla saadaan LH-piikin kaltainen vaikutus. Suomessa on käytössä kaksi valmistetta Pregnyl® ja Ovitrelle®, jotka molemmat annostellaan injektiona ihon alle. Ovulaatio tapahtuu noin 36 tuntia pistoksen jälkeen.

1.4.1 Klomifeeni

Klomifeenia on käytetty ovulaatioinduktioissa 1960-luvulta lähtien ja aiemmin se on ollut ensisijainen hoitovaihto PCOS-naisille. Se sitoutuu estrogeenireseptoreihin toimien antiestrogeeninä eli kilpailee estrogeenin kanssa hypotalamuksen ja aivolisäkkeen estrogeenireseptoreista ja estää negatiivista palautevaikutuksen. Tämä aiheuttaa FSH:n erityksen lisääntymisen aivolisäkkeestä, jonka seurauksena johtofollikkeli valikoituu ja ovulaatio tapahtuu.

Hoidon aloitusannos on 50 mg klomifeenia kierron 3.-7. (5.-9.) päivänä. Annosta voidaan nostaa ad 150 mg / vrk. Klomifeenin myyntilupa Suomessa loppui 2017, joten se on tällä hetkellä saatavissa vain erityislupavalmisteena. Haittavaikutuksena on antiestrogeenivaikutus kohdun limakalvolle ja kohdunkaulan limaan. Antiestrogeenisestä vaikutuksesta seuraavat vaihdevuosityyppiset oireet, kuten hikoilu, päänsärky ja limakalvojen kuivuus. Ovulaatio saadaan aikaan jopa 80 %:lle potilaista, mutta raskaus alkaa vain noin 25-50 %:lla. Keskenmenoriski on 15-25 %, eli jonkin verran suurempi kuin normaaliväestössä. Monisikiöisyysriski on 2-13 %, joista 0,3 % on kolmoisraskauksia. (Morin-Papunen ym. 2012) Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä on harvinainen (Brown ym. 2009).

1.4.2 Letrotsoli

Letrotsoli on nykyisin käytännössä syrjäyttänyt klomifeenin ovulaatioinduktiolääkkeenä. Se on vaikutusmekanismiltaan aromataasimestäjä, eli se estää muiden androgeenien konversion estrogeeniksi. Alun perin letrotsoli on kehitetty rintasyöpälääkkeeksi ja on myös siinä käytössä edelleen. Aromataasimestäjillä on päästy parempiin raskaustuloksiin kuin klomifeenisitraatilla tai metformiinilla (Wang ym. 2017). Estrogeenipitoisuuden lasku vähentää negatiivista palautevaikutusta aivolisäkkeeseen, jolloin aivolisäkkeen FSH-synteesi lisääntyy, johtofollikkeli valikoituu ja ovulaatio tapahtuu (Hippeläinen 2009). Letrotsolilla on lyhyt puoliintumisaika, jonka vuoksi estrogeenitaso nousee ja FSH-taso laskee nopeasti. Näin saadaan usein yksi munasolu kerrallaan kehittymään johtofollikkeliksi.

Hoito aloitetaan 2,5 mg:lla letrotsolia kierron 3.-7. päivänä. Annosta voidaan nostaa vasteen mukaan ad 7.5 mg / vrk. Letrotsoli aiheuttaa klomifeenia vähemmän haittavaikutuksia kohdun limakalvolle ja kohdunkaulan limaan. Se voi aiheuttaa jonkin verran lisääntyntä hikoilua ja hoidon pitkään jatkuessa

luuston haurastumista (Hippeläinen 2009). Ovulaatio saadaan aikaan jopa 70-80 %:lle klomifeeniresistenteistä naisista, ja raskaaksi tulevien osuus on 15-25 % (Morin-Papunen ym. 2012). Monisikiöraskauksia on vain 3,4 % eli sillä saadaan klomifeeniin verrattuna useammin aikaan monofollikulaarinen vaste.

1.4.3 Gonadotropiinit

Gonadotropiinihoitoa käytetään ensisijaisena hoitomuotona hypogonadotrooppisessa hypogonadismissa (WHO I), mutta sitä voidaan käyttää myös WHO II-tyypin ovulaatiohäiriöistä kärsivillä naisilla, mikäli letrotsolilla ei saada raskautta alkamaan. Nämäkin hoidot ovat olleet käytössä jo 1960-luvulta lähtien. Gonadotropiinihoidolla saadaan positiivinen vaikutus endometriumiin, jolloin implantaation todennäköisyys kasvaa. Gonadotropiinihoidon haittapuolena on letrotsolia ja klomifeenia suurempi riski monikkoraskauteen ja munasarjojen hyperstimulaatioon. Hoito annetaan päivittäisinä ihonalaisina pistoksina ja tulee huomattavasti kalliimmaksi kuin tablettihoito. Hoitovasteen seuraaminen vaatii toistuvia kaikukuvauksia 3-7 päivän välein.

Hoidoissa käytetään joko pelkkää FSH:ta (Suomessa Bemfola®, Gonal-F® ja Puregon®) tai FSH:n ja LH:n yhdistelmävalmistetta (Menopur® tai Pergoveris®). Hypogonadotrooppiset naiset (WHO I) tarvitsevat munasolujen kypsymiseen myös LH:a, joten heitä hoidetaan yhdistelmävalmisteella. Hoito aloitetaan kierron 5. päivänä pienellä annoksella (50-75 IU/vrk). Polikliininen ultraäänikontrollointi on noin kierron 10. päivänä. Tämän jälkeen hoitoa jatketaan yksilöllisesti vastetta seuraten jopa 3 viikkoa. Mikäli hoitovasteen saavuttaminen pitkittyy, lääkemannosta voidaan nostaa. Gonadotropiinihoitoon voidaan yhdistää tablettimuotoinen letrotsoli. PCOS-potilailla ovulaatioinduktio voidaan aloittaa letrotsolilla ja jatkaa FSH:lla (Palomba ym. 2009). Monofollikulaarinen ovulaatio saavutetaan jopa 70 % potilaista ja raskauden alkamisen todennäköisyys on n. 20 % hoitokertaa kohden. Monisikiöisyysriski on 5-6 %. (Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility 2005) Eri gonadotropiiniainvalmisteiden välillä ei ole todettu merkittävää eroa hoitovasteissa (Weiss ym. 2015).

1.4.4 Metformiini

Metformiinia voidaan käyttää erityisesti ylipainoisten ja PCOS-potilaiden ovulaatioinduktiossa. Se vähentää glukoosin tuotantoa maksassa, glukoosin imeytymistä suolistosta ja lisää kudosten, erityisesti lihaskudoksen herkkyyttä insuliinille lisäämällä glukoosin soluunottoa ja käyttöä. Kun verensokeri laskee, myös veren insuliinipitoisuus laskee. Tämän seurauksena kohonneet androgeenitasot laskevat ja vähentävät negatiivista palautevaikutusta aivolisäkkeeseen. Metformiinilla arvellaan olevan edullisia vaikutuksia myös lipidiaineenvaihduntaan ja sitä kautta helpottavan painon pudotusta.

Hoito aloitetaan 500 mg:lla vuorokaudessa ja annosta voidaan nostaa ad 1 g 2 kertaa vuorokaudessa. Haittavaikutukset kohdistuvat pääasiassa GI-kanavaan ja etenkin hoidon alussa voi esiintyä pahoinvointia,

vatsakipua ja suolen toiminnan vilkastumista. Metformiinia on tutkittu sekä erikseen, että yhdistettynä muihin ovulaatioinduktiossa käytettäviin lääkkeisiin. Metformiinilla ei toistaiseksi ole virallista indikaatiota ovulaatioinduktiohoitoon (Morin-Papunen 2006).

1.4.5 Myo-inositoli

Myo-inositoli on elimistön glukoosista tuottama vesiliukoinen yhdiste, joka luokitellaan vitamiinin kaltaiseksi aineeksi. Rakenteeltaan se vastaa lähinnä B-ryhmän vitamiineja. Inositolit toimivat solukalvojen rakenteina ja signaalinvälityksessä solukalvolta solun sisäosiin, myo-inositoli erityisesti insuliinin signaloinnissa. Tutkimuksissa on havaittu, että PCOS-potilailla veren inositoli-pitoisuudet ovat verrokkeja matalampia, joten on ajateltu, että myo-inositolilla voitaisiin parantaa PCOS-potilaiden insuliiniherkkyyttä, laskea androgeenitasoja ja siten palauttaa ovulatoriset kuukautiskierrot (Kamenov ym. 2015, Regidor ym. 2016 ja Unfer ym. 2017). Alustavissa tutkimuksissa myo-inositoli näyttäisi myös parantavan munasolujen laatua. Vielä ei kuitenkaan ole saatu tutkimustuloksia vaikutuksesta raskaustuloksiin. Tutkimuksia on aloitettu myös D-chiro-inositolista (Morley ym. 2017). Toistaiseksi myo-inositoli ei ole kliinisessä käytössä Suomessa.

1.5 Mitä hoitotuloksista tiedetään aiempien tutkimusten valossa?

1.5.1 Klomifeeni vs. Letrotsoli

Kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa selvitettiin klomifeenin ja letrotsolin eroja PCOS-potilailla. Tutkimukseen osallistui 750 naista, joilla ei ole todettu kohtu-, munasarja- tai spermaperäistä lapsettomuuden syytä. Tutkittavat satunnaistettiin kahteen yhtä suureen ryhmään. Toinen ryhmä sai 5 kuukautiskierron ajan letrotsolia (2,5-7,5 mg) ja toinen ryhmä klomifeenia (50-150 mg) kierron päivinä 3-7. Letrotsolia saaneiden ryhmässä todettiin enemmän elävänä syntyneitä lapsia (28 vs. 19 %). Ero oli tilastollisesti merkittävä ($p=0,007$). Letrotsolia saaneiden ryhmässä todettiin myös enemmän ovulaatioita kuin klomifeeniryhmässä ($p=0,01$). Ryhmien välillä ei todettu eroja keskenmenojen lukumäärissä, raskauskomplikaatioissa tai sikiönkehityshäiriöissä. Tutkimuksen perusteella voidaan todeta, että letrotsoli on tehokkaampi kuin klomifeeni PCOS-potilaiden ovulaatioinduktiohoidoissa. (Richard S. Legro ym. 2014)

1.5.2 Letrotsoli vs. Klomifeeni vs. Gonadotropiini

Satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa selvitettiin monikkoraskauksien esiintymistä ja raskaustuloksia lääkkeiden välillä. Tutkimukseen osallistui 900 paria, joilla oli selittämätön lapsettomuus, mutta ei todettua kohtu-, munasarja- tai spermavikaa. Tutkittavat satunnaistettiin kolmeen yhtä suureen ryhmään. 1. ryhmä sai letrotsolia (5 mg), 2. ryhmä klomifeenia (100 mg) ja 3. ryhmä gonadotropiinivalmistetta (Menopur 150 IU). Tutkimus kesti 4 hoitosyklin ajan, ja joka syklissä ovulaatioinduktiota seurasi inseminaatio. Raskaustulokset ryhmissä (letrotsoli/klomifeeni/gonadotropiini) olivat 22 % / 28 % / 36 %. Elävänä

syntyneitä lapsia 19 % / 23 % / 32 %. Monikkoraskauksia 13 % / 9 % / 32 %. Gonadotropiiniilla saavutettiin korkeimmat raskausluvut, mutta monisikiöraskauden riski oli huomattavan suuri (32 %). Hiukan yllättäen klomifeeni osoittautui tässä tutkimuksessa letrotsolia tehokkaammaksi. (Diamond ym. 2015)

1.5.3 Gonadotropiinit

Cochrane-katsauksessa oli mukana 7 tutkimusta (n = 556), jossa gonadotropiinihoitoa verrattiin antiestrogeneihin. Gonadotropiiniiryhmässä saatiin merkittävästi enemmän raskauksia (OR 1.8). Lisäksi mukaan otettiin 9 tutkimusta (n=576), joissa eri gonadotropiineja verrattiin keskenään. Valmisteiden välillä ei todettu merkitseviä eroja raskaustuloksissa. 4:ssä tutkimuksessa (n=415) tutkittiin gonadotropiinia yksin verrattuna sen yhdistämistä GnRH-agonistiin. 3:ssa tutkimuksessa (n=299) tutkittiin gonadotropiinia yksin verrattuna GnRH-antagonistiin. Molemmissa lopputulemana oli, että gonadotropiinihoito on tehokkaampaa yksin (OR 1.8 ja OR 1.5). Todettiin myös, ettei gonadotropiiniannoksen tuplaamisesta ole hyötyä raskaustuloksiin, mutta monisikiöraskauden ja munasarjojen hyperstimulaation riski kasvavat annosta suurennettaessa. (Farguhar ym. 2007)

Myös useissa muissa tutkimuksissa on havaittu gonadotropiinihoidon olevan tehokkaampaa kuin klomifeenin (Eshre capri workshop 2009, Nienke ym. 2017, Peeraer ym. 2015).

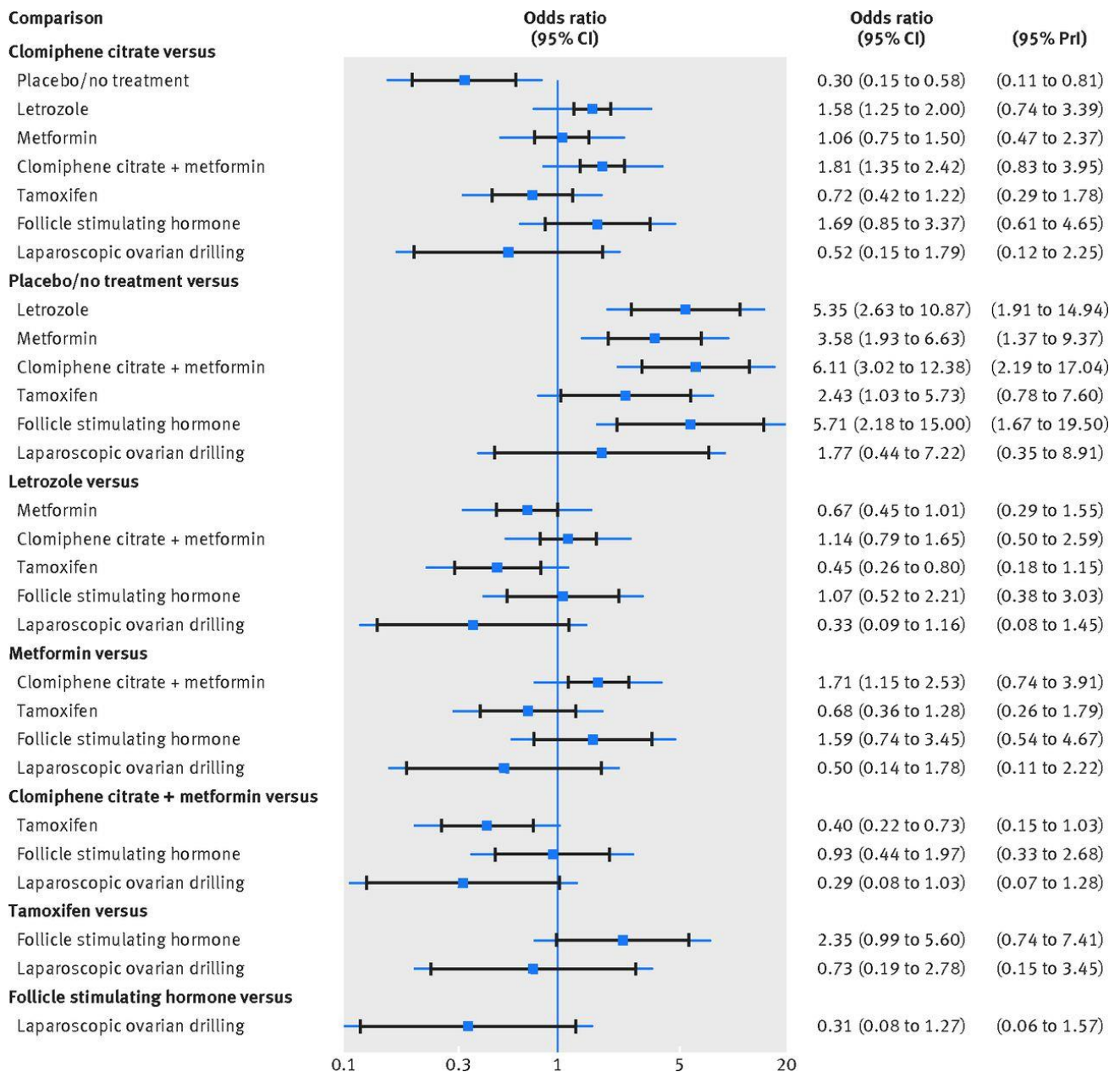
1.5.4 Metformiini, ASRM-suositus

Metformiinista on saatu A-tason näyttöä siitä, että se lisää PCOS-potilailla ovulaatioita plaseboon verrattuna. Sen sijaan raskauksien tai synnytysten lisääntymisen suhteen metformiinin näyttö on riittämätöntä (näytönaste C). Verrattuna klomifeeniin, pelkän metformiinin teho ovulaatioinduktiossa on huonompi (näytönaste B). Samoin verrattuna letrotsoliin (näytönaste C). Metformiinin ja klomifeenin yhdistelmällä saadaan enemmän ovulaatioita ja raskauksia kuin pelkällä klomifeenilla, mutta elävänä syntyneiden lasten määrässä (LBR) ei eroa (näytönaste A). Vielä ei ole riittävästi näyttöä siitä onko metformiini tehokkaampi yhdistettynä letrotsoliin vai klomifeeniin. Ei myöskään riittävästi näyttöä metformiinin ja klomifeenin yhdistelmästä verrattuna gonadotropiineihin. Johtopäätöksenä tästä voidaan todeta, ettei metformiinia yksinään tule käyttää ovulaatioinduktiossa ja PCOS-potilaidenkin hoito metformiinilla tulee suunnitella yksilöllisesti. (E. G. Hurley ym. 2017)

1.5.5 Meta-analyysi kaikista ovulaatioinduktiomenetelmistä

British Medical Journalissa (BMJ) julkaistiin vuonna 2017 meta-analyysi normogonadotrooppisen ovulaatiohäiriön (WHO II) hoitotuloksista. Kuvassa 6 on meta-analyysistä poimittu taulukko, jossa on verrattu kaikkia ovulaatioinduktiossa käytettäviä lääkeryhmiä keskenään. Tutkimuksen mukaan parhaat raskaustulokset on saatu gonadotropiinihoidoilla. Letrotsolin ja Klomifeenin erot näyttäytyvät melko marginaalisina, mutta molemmat ovat tehokkaampia kuin metformiini yksinään. Metformiini yhdistettynä

jompaan kumpaan näyttäisi kuitenkin parantavan Letrotsolin ja Klomifeenin tehoa. Tutkimuksessa on tarkasteltu myös munasarjojen laparoskooppista rei'ittämistä, joka ei ole Suomessa käytössä.



Kuva 6: Wang R, Kim B, van Wely M ym. Treatment strategies for women with WHO group II anovulation: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2017;356:j138

2 KÄSITTELY

2.1 Aineisto ja menetelmät

Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää millä Tampereen yliopistollisen sairaalan (TAYS) Hormoni- ja lapsettomuuspoliklinikalla käytetyistä ovulaatioinduktiomenetelmistä saadaan parhaat raskaustulokset ja mitkä potilaskohtaiset tekijät vaikuttavat ovulaatioinduktion onnistumiseen. Tärkein tutkittava

päätetapahtuma oli synnytys ("live birth rate"=LBR, joko yksisikiöinen tai monikkoraskaus) ja toissijaisia päätetapahtumia olivat positiivinen raskaustesti (biokemiallinen raskaus), kliiniset raskaudet ja keskenmenot.

Tutkijalle sekä opinnäytetyön ohjaajille Katja Ahingolle ja Noora Kaartiselle haettiin johtajaylilääkäriltä lupa käsitellä tutkimuksessa tarvittavia henkilötietoja. Tutkimuksessa käytettävä aineisto kerättiin potilastietojärjestelmistä, eikä se vaatinut eettisen toimikunnan lausuntoa. Potilailta ei kysytty erikseen lupaa potilastietojen käyttöön tässä tutkimuksessa.

Tutkimukseen valittiin ne Tampereen yliopistollisessa sairaalan Hormoni- ja lapsettomuuspoliklinikalla 1.1.-31.12.2015 ovulaatioinduktiohoidetut potilaat, joiden ovulaatioinduktiota seurasi ajoitetut kotiyhdyntä. Tutkimukseen otettuja potilaita oli 122 ja heille tehtiin vuoden aikana yhteensä 222 hoitosykliä. Inseminaatiohoitoja saaneet potilaat jätettiin tämän tutkimuksen ulkopuolelle. Tiedot kerättiin Uranus- ja Babe-potilastietojärjestelmistä. Kerättäviä tietoja olivat potilaan ikä, paino, BMI, tupakointihistoria, kuukautiskierron pituus, raskaustoiveen kesto hoitojen alkaessa, aikaisemmat raskaudet, ovulaatiohäiriötyyppi, FSH-, LH- ja AMH-pitoisuudet, tyroksiini- ja metformiinilääkitys, puolison ikä, puolison tupakointihistoria, sperman konsentraatio, siittiöiden kokonaismäärä, A- ja B-siittiöiden lukumäärä, käytetty ovulaatioinduktiomenetelmä, follikkelien lukumäärä, endometriumien paksuus, raskaustulokset, hoitosyklien lukumäärä, synnytystapa, raskausviikot synnytyshetkellä, sikiöiden lukumäärä sekä raskausdiagnoosit.

Tiedot kerättiin Microsoft Office Excel-ohjelmaan ja tulokset analysoitiin käyttäen IBM SPSS Statistics 25 -ohjelmaa. Tunnuslukuja käyttäen taulukoitiin ensin potilaskohtaiset taustatekijät, jonka jälkeen analysoitiin taustatekijöiden ja eri ovulaatioinduktiomenetelmien vaikutusta synnytystuloksiin. Jatkuvat muuttujat on testattu t-testillä ja kategoriset muuttujat ristiintaulukoimalla Fisherin eksaktilla testillä.

2.2 Tulokset

Taulukkoon 1 on kerätty tutkimusaineistosta potilaskohtaiset taustatekijät. Potilaat olivat iältään 20-39 vuotiaita ja keskimääräinen painoindeksi oli 25. Tutkimukseen valikoituneista potilaista yli puolet (58,2 %) oli primaaristi lapsettomia. Lähes kolmasosalla (29,5 %) oli taustalla ainakin yksi synnytys ja 10,7 %:lla keskenmeno. Ennen ovulaatioinduktiohoitojen aloittamista raskaustoiveen kesto oli keskimäärin 2 vuotta (23,12 kk). Kuukautiskierron pituus oli hieman yli puolella potilaista (54,9 %) normaali. Pidentynyt kuukautiskierto oli 42,6 %:lla ja vastaavasti lyhentynyt kierto 2,5 %:lla potilaista (taulukko 1). Ovulaatiohäiriön luonne oli suurimmalla osalla (89,3 %) normogonadotrooppinen ja vain 3,3 %:lla todettiin hypogonadotrooppinen hypogonadismi. Tyroksiini-lääkitys oli hoitojen alkaessa käytössä 18,9 %:lla ja metformiini-lääkitys 13,1 %:lla. Tutkimuspotilaiden puoliset olivat iältään 23-53 vuotiaita. Kaikilla heistä

todettiin normaali siemenneste. Tupakointi oli yleisempää puolisoiden kuin tutkimuspotilaiden joukossa (18 vs. 10,7 %).

Taulukko 1: Potilaskohtaiset taustatekijät.

	Keskiarvo	Keskihajonta	Vaihteluväli	Puuttuvia	
Ikä	29,9	4,03	20-39	0	
BMI	24,95	4,63	17,3-38,1	7	
Raskaustoiveen kesto (kk)	23,12	14,47	3,0-72,0	7	
FSH-pitoisuus (IU/l)	6,47	1,89	1,40-12,30	10	
LH-pitoisuus (IU/l)	7,44	3,98	0,90-24,60	10	
AMH-pitoisuus (IU/l)	5,55	4,63	1,05-20,90	80	
Puolison ikä	32,06	4,95	23-53	0	
Sperman konsentraatio (milj./ml)	66,18	46,57	6,0-253,0	5	
Siittiöiden kokonaismäärä (milj.)	229,14	140,3	13,60-700,0	6	
A+B-liikkuvuus (%)	49,17	12,82	15-87	4	
	< 25 vrk	25-35 vrk	> 35 vrk		
Kuukautiskierron pituus n (%)	3 (2,5 %)	67 (54,9 %)	52 (42,6 %)		
	Ei	Keskenmeno	Keskeytys	Synnytys	Ei tietoa
Aikaisemmat raskaudet n (%)	71 (58,2 %)	13 (10,7 %)	1 (0,8 %)	36 (29,5 %)	1 (0,8 %)
	WHO I	WHO II	WHO III	Ei tietoa	
Ovulaatiohäiriötyyppi n (%)	4 (3,3 %)	109 (89,3 %)	0 %	9 (7,4 %)	
	Kyllä	Ei	Ei tietoa		
Tupakointi n (%)	13 (10,7 %)	94 (77 %)	15 (12,3 %)		
Puolison tupakointi n (%)	22 (18 %)	69 (56,6 %)	31 (25,4 %)		
Tyroksiinilääkitys n (%)	23 (18,9 %)	99 (81,1 %)			
Metformiinilääkitys n (%)	16 (13,1 %)	106 (86,9 %)			

Taulukko 2: Ovulaatioinduktiohoidon raskaustulokset hoitosyklettäin.

		Raskaustulos / hoitosykli, n (%)
Ei raskautta/biokemiallinen raskaus		185 (83,35 %)
Kaikki raskaudet,		37 (16,7 %)
joista	Keskenmeno	1 (2,7 %)
	Kohdunulkoinen	3 (8,1 %)
	Keskeytys	1 (2,7 %)
	Synnytys	32 (86,5 %)

Taulukko 3: Ovulaatioinduktihoitojen lääkekohtaiset tulokset.

Käytetty lääkitys		Letrotsoli	Letrotsoli + FSH/LH	Klomifeeni	Klomifeeni + FSH/LH	FSH/LH	Kaikki
Käyttöprosentti (osuus sykleistä), n (%)		87 (39,2)	46 (20,7)	28 (12,6)	31 (14,0)	30 (13,5)	222 (100)
Follikkelien lkm, keskiarvo (vaihteluväli)		1,16 (1-2)	1,43 (1-3)	1,39 (1-3)	1,35 (1-3)	1,47 (1-3)	1,32 (1-3)
Endometrium mm, keskiarvo, vaihteluväli		7,19 (2-11)	6,8 (3-12)	7,15 (4-10)	7,87 (3-17)	7,42 (2-16)	7,24 (2-17)
Raskaustulos, n (%)	Ei raskautta	74 (85,1)	40 (87,0)	22 (78,6)	25 (80,6)	24 (80,0)	185 (83,3)
	Kliininen raskaus	13 (14,9)	6 (13,0)	6 (21,4)	6 (19,4)	6 (16,7)	37 (16,7)
	Synnytys	10 (11,5)	6 (13,0)	5 (17,9)	6 (19,4)	5 (13,8)	32 (14,0)
Kaksosraskaudet, n (%)		0	1 (16,7)	1 (20,0)	2 (33,3)	1 (20,0)	5 (15,6)
Synnytystapa, n (%)	Alatie	10 (100)	6 (100)	5 (100)	6 (100)	3 (60)	30 (93,75)
	Sektio	0	0	0	0	2 (40)	2 (6,25)
Raskausviikot, n (%)	< 37	0	1 (16,7)	0	1 (16,7)	1 (20,0)	3 (9,4)
	37-42	10 (100)	5 (83,3)	5 (100)	5 (83,3)	4 (80,0)	29 (90,6)

Taulukko 4: Kategoristen muuttujien vaikutus synnytystuloksiin.

Kategoriset muuttujat		Ei synnytystä	Synnytys	P-arvo
Tupakointi	Kyllä	21 (91,3 %)	2 (8,7 %)	0,653
	Ei	142 (85,5 %)	24 (14,5 %)	
	Ei tietoa	27 (81,8%)	6 (18,2 %)	
Kuukautiskierto	< 25 vrk	7 (100 %)	0	0,002
	25-35 vrk	106 (93,0 %)	8 (7,0 %)	
	> 35 vrk tai amenorrea	77 (76,2 %)	24 (23,8 %)	
Aikaisemmat raskaudet	Ei	101 (83,5 %)	20 (16,5 %)	0,565
	Keskenmeno	21 (95,5 %)	1 (4,5 %)	
	Keskeytys	2 (100 %)	0	
	Synnytys	61 (84,7 %)	11 (15,3 %)	
Ovulaatiohäiriötyyppi	WHO I	3 (60 %)	2 (40 %)	0,159
	WHO II	170 (85,9 %)	28 (14,1 %)	
Tyroksiini	Kyllä	47 (92,2 %)	4 (7,8 %)	0,173
	Ei	143 (83,6 %)	28 (16,4 %)	
Metformiini	Kyllä	42 (89,4 %)	5 (10,6 %)	0,49
	Ei	148 (84,6 %)	27 (15,4 %)	
Puolison tupakointi	Kyllä	32 (91,4 %)	3 (8,6 %)	0,275
	Ei	111 (86,7 %)	17 (13,3 %)	
	Ei tietoa	47 (79,7 %)	12 (20,3 %)	
Ovulaatioinduktiomenetelmä	Letrotsoli	77 (88,5 %)	10 (11,5 %)	0,774
	Letrotsoli+gonadotropiinit	40 (87,0 %)	6 (13,0 %)	
	Klomifeeni	23 (82,1 %)	5 (17,9 %)	
	Klomifeeni+gonadotropiinit	25 (80,6 %)	6 (19,4 %)	
	Gonadotropiinit	25 (86,2 %)	4 (13,8 %)	
BMI (luokiteltu)	< 18,5	2 (66,7 %)	1 (33,3 %)	0,2
	18,5 - 25	105 (83,3 %)	21 (16,7 %)	
	25 - 30	30 (83,3 %)	6 (16,7 %)	
	> 30	35 (94,6 %)	2 (5,4 %)	

Taulukko 5: Jatkuvien muuttujien vaikutus synnytystuloksiin.

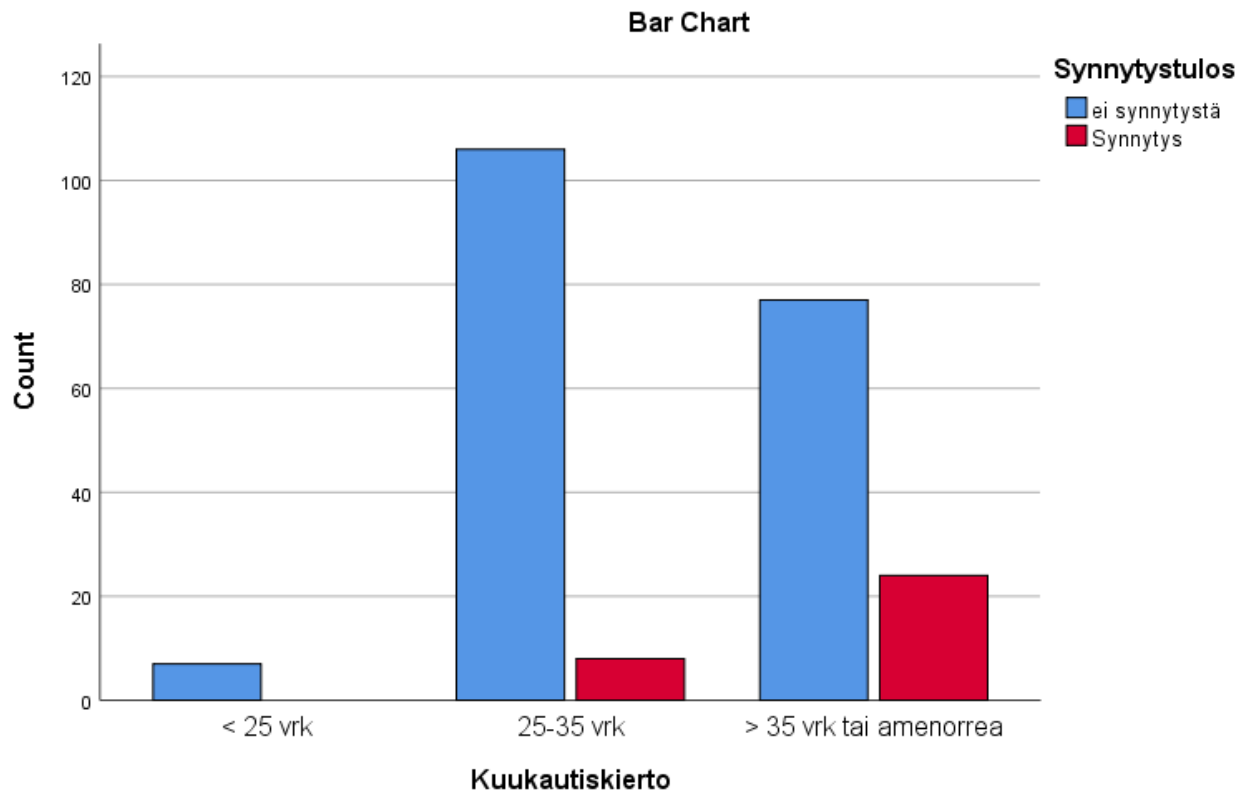
Jatkuvat muuttujat	Ei synnytystä, keskiarvo (keskihajonta)	Synnytys, keskiarvo (keskihajonta)	P-arvo
BMI (jatkuva)	25,16 (4,8)	24,19 (4,1)	0,248
Ikä	30,43 (4,2)	29,47 (3,8)	0,232
Raskaustoiveen kesto (kk)	23,0 (14,4)	21,2 (16,2)	0,542
FSH	6,61 (1,9)	5,72 (1,5)	0,019
LH	7,91 (4,5)	8,5 (4,8)	0,529
AMH	6,88 (5,8)	4,49 (3,1)	0,254
Puolison ikä	32,76 (5,3)	31,38 (4,8)	0,166
Sperman konsentraatio (milj/ml)	67,8 (44,0)	74,2 (57,4)	0,48
Siittiöiden kokonaismäärä (milj)	234 (133)	249 (150)	0,588
A+B liikkuvuus (%)	49,6 (12,2)	50,8 (14,7)	0,638
Follikkelien lukumäärä	1,29 (0,5)	1,47 (0,6)	0,13
Endometrium paksuus (mm)	7,28 (2,3)	7,01 (1,5)	0,531

Taulukossa 2 on esitetty raskautumisen todennäköisyys hoitosykliä kohden. Hoitosykleistä 18,3 % johti raskauteen ja 14,4 % synnytykseen. Raskauksista 3 päättyi kohdunulkoiseen raskauteen, 1 keskenmenoon ja 1 keskeytykseen.

Ovulaatioinduktiohoitojen lääkeryhmäkohtaiset tulokset on esitelty taulukossa 3. Eniten käytetty ovulaatioinduktiolääke oli letrotsoli (39,2 % hoidoista). Toiseksi eniten käytettiin letrotsolin ja gonadotropiinien yhdistelmiä (20,7 %). Kaiken kaikkiaan synnytyksen todennäköisyydeksi saatiin (LBR) 14 %. Lääkekohtaisesti suurin synnytyksen todennäköisyys oli käytettäessä klomifeenin ja gonadotropiinien yhdistelmää (19,4 %) tai pelkkää klomifeenia (17,9 %). Letrotsolilla synnytyksen todennäköisyys oli 11,5 % ja letrotsolin ja gonadotropiinien yhdistelmällä 13 %. Yksistään gonadotropiineja käytettäessä synnytyksen todennäköisyys oli 14 %. Raskauksista 15,6 % oli geminiraskauksia. THL:n vuoden 2015-2016 hedelmöityshoitotilaston mukaan puolison siemennestettä käytettäessä inseminaatiolla alkaneista raskauksista 6,3 % oli monisikiöraskauksia, joten siihen verrattuna kaksosraskauksia oli jonkin verran enemmän. Kaksosraskauden riski oli pienin käytettäessä letrotsolia (0 %) ja suurin klomifeenin ja gonadotropiinien yhdistelmällä (33,3 %). Tätä yhdistelmää käytti 31 potilasta, joista kahdella todettiin kaksosraskaus. Näin ollen tutkimusaineiston pieni lukumäärä tekee tuloksesta epäluotettavan. Kaikista raskauksista täysiaikaisia oli 90,6 % ja synnytyksistä 93,75 % oli alateitse. Ovulaatioinduktiomenetelmällä ei näyttäisi olevan vaikutusta raskauden keston tai synnytystapaan.

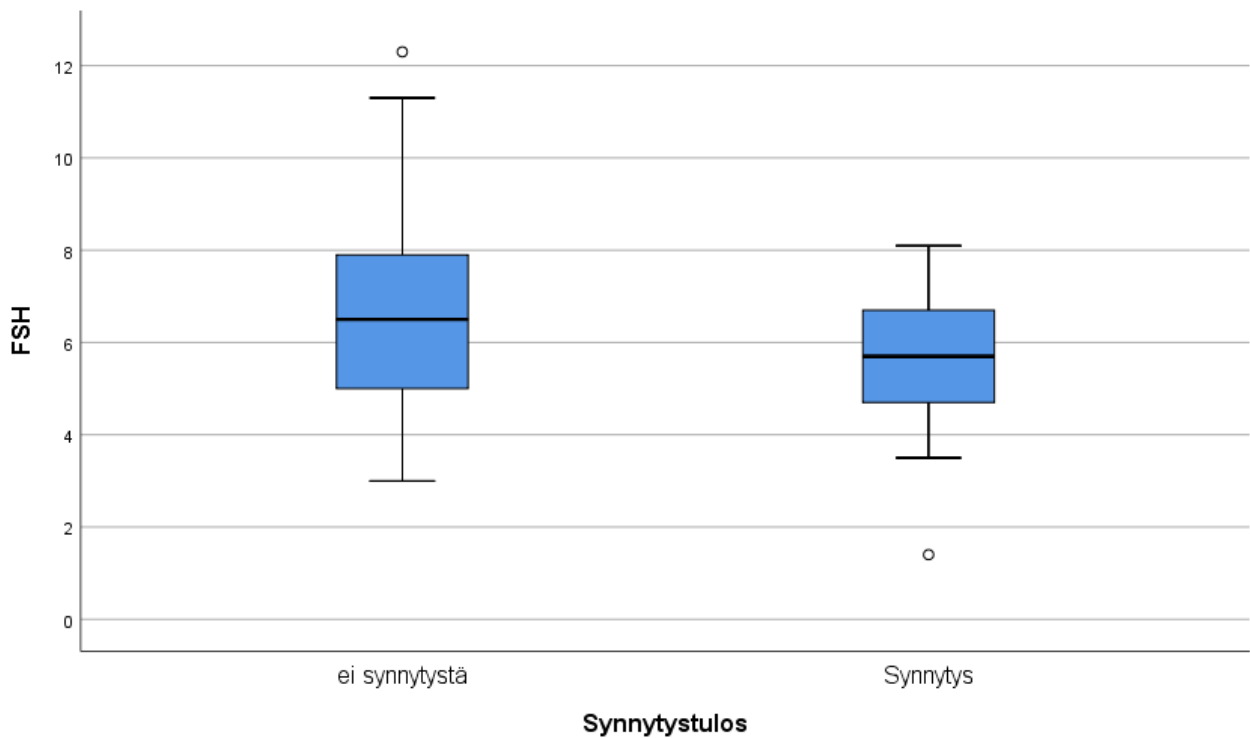
Taulukoissa 4 ja 5 on verrattu synnyttäneiden ja ei-synnyttäneiden ryhmien taustatekijöitä ja ovulaatioinduktioon liittyviä tekijöitä ja etsitty näistä tilastollisesti merkitseviä eroja. Taulukossa 4 on ilmoitettu kategorisille muuttujille lukumäärä ja suluissa prosentuaalinen osuus. Taulukossa 5 on ilmoitettu

jatkuville muuttujille keskiarvo ja suluissa keskihajonta. Kategoriset muuttujat on testattu ristiintaulukoimalla Fisherin eksaktilla testillä ja jatkuvat muuttujat on testattu riippumattomien muuttujien t-testillä.



Kuva 7: Kuukautiskierron pituuden vaikutus synnytystulokseen.

Kategorisista muuttujista kuukautiskierron pituudella todettiin olevan tilastollisesti merkitsevä yhteys synnytystulokseen ($p=0,002$). Niistä potilaista, joiden kuukautiskierron pituus oli hoitojen alkaessa yli 35 vuorokautta, 23,8 % synnytti. Sen sijaan niistä, joiden kuukautiskierron pituus oli 25-35 vuorokautta, vain 7 % synnytti. Tulos on esitetty kuvassa 7. Näin ollen voidaan päätellä, että ovulaatioinduktiosta hyötyivät erityisesti ne potilaat, joilla oli todettavissa ovulaatiohäiriö ja siten kuukautiskierron häiriö.

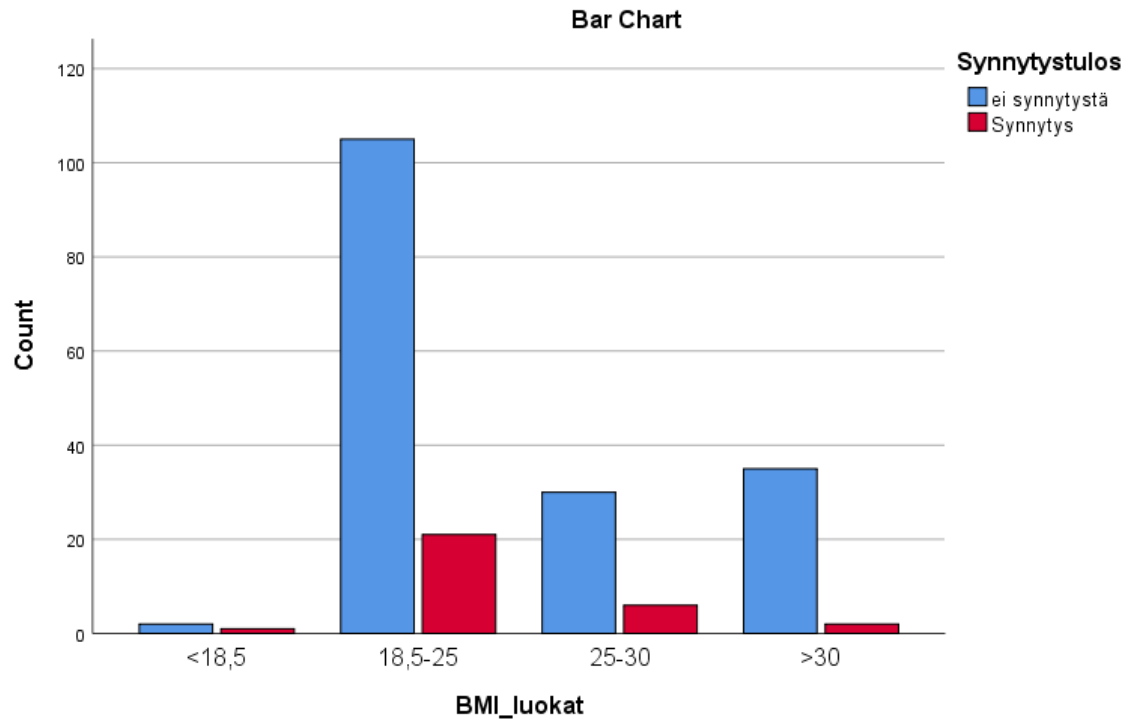


Kuva 8: FSH-pitoisuuden vaikutus synnytystulokseen.

Jatkuvista muuttujista tilastollisesti merkitsevä ero synnytystulokseen löytyi FSH-pitoisuudesta.

Synnyttäneiden ryhmässä FSH-pitoisuus oli alhaisempi kuin ei-synnyttäneiden (ka. 5,72 vs. 6,61 IU/l). Tulos on esitetty kuvassa 7. Potilaan tai puolison ikä tai raskaustoiveen kesto hoidon alkaessa ei näyttäisi vaikuttavan hoidon onnistumisen todennäköisyyteen.

Vaikka painoindeksillä ei todettu tässä tilastollisesti merkitsevästi yhteyttä synnytystulokseen, näyttäisi kuitenkin siltä, että hoidon onnistumisen todennäköisyys on parempi, jos painoindeksi on korkeintaan lievän ylipainon tasolla. Normaalipainoisten (BMI 18,5-25) ja lievästi ylipainoisten (BMI 25-30) ryhmässä synnytyksen todennäköisyys oli molemmissa 16,7 %. Merkittävästi ylipainoisten (BMI yli 30) ryhmässä synnytyksen todennäköisyys laski 5,4 %:iin. Tulos on esitetty kuvassa 9. BMI:tä on tarkasteltu taulukossa 5 myös jatkuvana muuttujana, mutta tilastollista vaikuttavuutta ei sillä tässäkään löydy.



Kuva 9: BMI:n vaikutus synnytystulokseen.

3 POHDINTA

Tutkimuksessa saatiin selville, että ovulaatioinduktiosta hyötyvät erityisesti ne, joiden oma kuukautiskierto on pidentynyt eli potilaalla on todellinen ovulaatiohäiriö ja siitä aiheutuva kuukautiskierron häiriö.

Tulokseksi saatiin myös se, että matalampi FSH-taso korreloi raskautumisen todennäköisyyteen. Näille tuloksille löydettiin tilastollinen merkitsevyys. Lisäksi näyttäisi siltä, että ovulaatioinduktion raskaustulokset ovat paremmat normaalipainoisilla ja lievästi ylipainoisilla (BMI < 30). Ovulaatioinduktiolääkkeistä korkeimmat raskautumistulokset saatiin klomifeenin ja gonadotropiinien yhdistelmällä.

Tulosten perusteella voidaan todeta, että ovulaatioinduktiot kannattaisi suunnata erityisesti niille lapsettomuudesta kärsiville potilaille, joilla lapsettomuuden taustalla on todellinen ovulaatiohäiriö. Näillä potilailla ovulaation häiriintyminen on useimmiten johtanut kuukautiskierron häiriöön, mikä näkyy pidentyneenä kuukautiskiertonä tai amenorreana. Jos kuukautiskierto on normaalipituinen ja säännöllinen, on varsin epätodennäköistä, että potilaalla olisi ovulaatiohäiriö, jolloin myöskään ovulaatioinduktiosta ei ole potilaalle erityistä hyötyä. Silloin lapsettomuuden taustalla on todennäköisemmin muut syyt.

Aivolisäkkeen erittämän FSH:n pitoisuuden nousu kertoo munasarjojen toiminnan heikkenemisestä. Hedelmällisessä iässä FSH/LH-suhde pysyy pienenä, mutta alkaa nousta kohti vaihdevuosiä mentäessä, kun munasarjakapasiteetti heikkenee. Tämä selittää matalamman FSH-pitoisuuden yhteyden parempiin raskaustuloksiin. Munasarjojen toiminta voi heikentyä ikääntymisen lisäksi myös ennenaikaisesti esimerkiksi Turnerin oireyhtymän vuoksi, jolloin naiselta puuttuu toinen X-kromosomi. Ovulaatioinduktiolla ei voida auttaa niitä potilaita, joilla lapsettomuuden taustalla on munasarjakapasiteetin aleneminen. Näissä tapauksissa kyseeseen tulee IVF-hoidot joko omilla tai luovutetuilla munasoluilla.

Kirjallisuuden perusteella tiedetään, että ylipainoisilla potilailla painon pudotus parantaa raskautumisen todennäköisyyttä ja saattaa palauttaa ovulatoriset kierrot. Tässä tutkimuksessa havaittiin, että merkittävä ylipaino (BMI > 30) heikensi hoidon onnistumisen todennäköisyyttä. Sen sijaan lievästi ylipainoisilla hoitotulokset olivat yhtä hyviä kuin normaalipainoisilla. Merkittävä ylipaino aiheuttaa muutoksia hypothalamus-aivolisäke-munasarja-akselin toimintaan ja siten aiheuttaa häiriöitä munarakkulan kypsymiseen ja ovulaatioon. Jo pienikin painonpudotus voi täten parantaa hoidon onnistumisen todennäköisyyttä.

Hieman yllättäen tässä tutkimuksessa parhaat raskaustulokset saatiin klomifeenin ja gonadotropiinien yhdistelmällä, jolla toisaalta oli myös selkeästi korkein monisikiöisyysriski. Letrotsoli on nykyään käytännössä korvannut klomifeenin käytön vähäisempien haittavaikutusten ja pienemmän monisikiöisyysriskin vuoksi. Letrotsolilla saadaan aikaan tyypillisesti monofollikulaarinen vaste. Klomifeeni onkin nykyään saatavissa vain erityislupavalmisteena ja sen käyttö on hyvin vähäistä. Vielä vuonna 2015 klomifeeni oli nykyistä paljon yleisemmässä käytössä, jonka vuoksi tässä tutkimuksessa oli suhteellisen paljon klomifeenihoitoa saaneita potilaita. Letrotsoli on turvallinen suun kautta otettava lääkevalmiste, jolla nykyisin useimmiten aloitetaan ovulaatioinduktiot. Mikäli letrotsolilla ei saada raskautta alkamaan, siihen yhdistetään usein gonadotropiinit, jolloin onnistumisen todennäköisyys kasvaa. Gonadotropiinien teho vaikuttaa jonkin verran letrotsolia paremmalta.

Tämän tutkimuksen heikkoutena on se, että tutkimuksessa tarkasteltiin yhden kalenterivuoden aikana Taysissa tehtyjä ovulaatioinduktiohoitoja. Ajan rajaamisen vuoksi potilaiden kaikki hoitokerrat eivät tulleet huomioitua, joten luotettavaa arviota yksittäisen potilaan raskautumisen todennäköisyydestä hoitojen jälkeen ei voida tämän perusteella antaa, vaan se vaatisi lisätutkimusta. Tutkimusaineiston koko oli myös sen verran pieni, että yksittäiset lääkekohtaiset ryhmät jäivät melko pieniksi. Tämä saattaa aiheuttaa vääristymistä esimerkiksi monikkoraskauksien todellisesta riskistä. Tutkimuksessa kartoitettiin varsin laajasti potilaskohtaisia taustatekijöitä, joilla ajateltiin olevan vaikutusta hoidon onnistumisen todennäköisyyteen.

Tämä tutkimus osoittaa, että ovulaatioinduktiohoitoja kannattaa suunnata niistä todennäköisimmin hyötyville potilaille eli niille, joilla on todettavissa selkeä ovulaatiohäiriö ja joiden munasarjakapasiteetti ei ole heikentynyt. Ylipainoisia potilaita tulisi kannustaa painon pudotukseen, sillä se lisää hoidon onnistumisen todennäköisyyttä. Kaikki Suomessa käytössä olevat ovulaatioinduktiolääkkeet ovat tehokkaita ja turvallisia ja riski munasarjojen hyperstimulaatiolle on käytännössä olematon. Ovulaatioinduktiolla alkanut raskaus ei eroa kultaan ns. luomuraskaudesta, eikä ovulaatioinduktion käyttö lisää raskauskomplikaatioiden riskiä.

4 LÄHTEET

Bordewijk EM, Nahuis M, Costello MF, et al. Metformin during ovulation induction with gonadotrophins followed by timed intercourse or intrauterine insemination for subfertility associated with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan 24;1:CD009090.

Brown J, Farquhar C, Beck J, ym. Clomiphene and anti-oestrogens for ovulation induction in PCOS. *Cochrane Database Sys Rev* 2009;(4):CD002249.

Cimino I, Casoni F, Liu X, ym. Novel role for anti-Müllerian hormone in the regulation of GnRH neuron excitability and hormone secretion. *Nat Commun* 2016; 7: 10055. doi: 10.1038/ncomms10055

Dewailly D, Andersen C Y, Balen A ym. The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women. *Hum Reprod Update* 2014; 20: 370–85.

Diamond MP, Legro RS, Coutifaris C, et al. Letrozole, Gonadotropin, or Clomiphene for Unexplained Infertility. *N Engl J Med*. 2015 Sep 24;373(13):1230-40.

E. G. Hurley et al. The addition of metformin during ovulation induction with letrozole does not affect pregnancy outcome in infertile women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* Vol. 108, No. 3, Supplement, September 2017

Farguhar C, Lilford RJ, Marjoribanks J ym. Laparoscopic "drilling" by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane database syst Rev* 2007;3:CD001122.

Franik S et al. Aromatase Inhibitors for Subfertile Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 2.

Gnoth C, Godehardt E, Frank-Herman P, Friol K, Tigges J, Freundl G. Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Human Reproduction* 2005; 20: 1144–7.

Goodman N F, Cobin R H, Futterweit W, Glueck J S, Legro R S, Carmina E. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE); American College of Endocrinology (ACE); Androgen Excess and PCOS Society (AES). Guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome-Part 1. *Endocr Pract* 2015; 21: 1291–300.

Gordon C M, Ackerman K E, Berga S L ym. Functional hypothalamic amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline 2017; 102 (5): 1413–39.

Hedelmöityshoidot 2015-2016, THL:n tilastoraportti, <http://urn.fi/URN:NBN:fi-fe201704136108> (osoite tarkistettu 19.12.2019)

Hippeläinen M. Milloin ja miten ovulaatioinduktiohoito? *Suomen Lääkärilehti* 2009;64(5):375-381.

Kafy S, Tulandi T. New advances in ovulation induction. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19:248-252.

Kamenov Z et al. Ovulation induction with myo-inositol alone and in combination with clomiphene citrate in polycystic ovarian syndrome patients with insulin resistance. *Gynecol Endocrinol*. 2015 Feb;31(2):131-5.

Koskela S, Tapanainen J. Müllerin tiehyttä surkastuttava peptidi – merkkiaine munasarjatoiminnan tutkimiseen. *Duodecim* 2016; 132: 226–32.

Morin-Papunen L. Polykystiset munasarjat, metabolinen oireyhtymä ja metformiini. Suomen Lääkärilehti 2006;61(5):423-428.

Morin-Papunen L, Koivunen R. Hedelmättömyyden hoidot – osa I. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 2012;128(14):1478-85.

Morin-Papunen L, Piltonen T. Munasarjojen monirakkulatauti, metabolinen oireyhtymä ja sepelvaltimotautiriski. Duodecim 2018; 164: 240–7.

Morley LC, Tang T, Yasmin E, et al. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Nov 29;11:CD003053.

National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems. London: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists; 2013 Feb. (NICE Clinical Guidelines, No. 156.) 8, Ovulation disorders.

Nienke S Weiss et al. Gonadotrophins versus clomifene citrate with or without intrauterine insemination in women with normogonadotropic anovulation and clomifene failure (M-OVIN): a randomised two-by-two factorial trial. The Lancet, published online Dec 19, 2017

Peeraer K et al. Low-dose human menopausal gonadotrophin versus clomifene citrate in subfertile couples treated with intrauterine insemination: a randomised controlled trial. Hum Reprod. 2015 May;30(5):1079-88

Perinataaltilasto - synnyttäjät, synnytykset ja vastasyntyneet. 2016. www.thl.fi.

Piltonen T T. Polycystic ovary syndrome: Endometrial markers. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2016; 37: 66–79.

Regidor P-A, Schindler AE. Myoinositol as a Safe and Alternative Approach in the Treatment of Infertile PCOS Women: A German Observational Study. International Journal of Endocrinology Volume 2016 (2016), Article ID 9537632, 5 pages

Richard S. Legro et al. Letrozole versus Clomiphene for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome. N Engl J Med 2014;371:119-29.

Rosenfield R L Ehrman D A. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): The hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. Endocrine Reviews 2016; 37: 467–520.

Speroff L, Fritz M A. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Lippincott Williams & Wilkins 2005.

Tapanainen J, Heikinheimo O, Mäkitallio K. Naistentaudit ja synnytykset. Duodecim 2019.

Teede H J, Misso M L, Costello M F, ym. International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Hum Reprod 2018; 33: 1602–18.

The ESHRE Capri Workshop Group, Intrauterine insemination, Human Reproduction Update, Volume 15, Issue 3, May-June 2009, Pages 265–277

Tiitinen A, Rissanen A, Mustajoki P. Lihavuus ja naisen lisääntymisterveys. Duodecim 2000;116:495-501.

Unfer V, Facchinetti F, Orrù B, Giordani B, Nestler J. Myo-inositol effects in women with PCOS: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine Connections*. 2017;6(8):647-658. doi:10.1530/EC-17-0243.

Wang R, Kim B, van Wely M ym. Treatment strategies for women with WHO group II anovulation: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2017;356:j138.

Weiss NS, Nahuis M, Bayram N, et al. Gonadotrophins for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Sep 9;(9):CD010290.